

## الأثر التراكمي لجرعات متزايدة من السيميبتدين في إنتاج النطاف في ذكور الفأر

أمل العبد الله و أميرة أومري

قسم البيولوجيا الحيوانية - كلية العلوم - جامعة دمشق - سورية

تاريخ الإيداع 2011/06/07

قبل للنشر في 2011/10/17

### الملخص

جرّبت جرعات متزايدة من عقار السيميبتدين ( 600mg/kg, 450mg/kg, 300mg/kg ) بحقنة عضلية intramuscular على الفأر من سلالة Swiss، ودرس الأثر التراكمي لها على المنسليات النطفية spermatogonia خلال شهر، وعلى مراحل (10، 20، 30 يوماً على التوالي)، وذلك بتقصّي نتاج هذه الخلايا وهو النطاف من خلال تعدادها في كامل الخصية وبربخها، لتقدير الفاعلية التكاثرية؛ وذلك بهدف فهم العلاقة الصميمة بين استخدام هذا العقار كعلاج من قبل أشخاص يعانون من قرحة معدية واحتمال إصابتهم بالعقم خلال مدة العلاج. تشير النتائج التي حصلنا عليها إلى أنّ السيميبتدين (المضاد الفعال لمستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub>) يؤثّر سلباً في إنتاج النطاف بصورة متناسبة مع الجرعة، ومدة التعرّض. ففي الجرعة (150 mg/kg) نلاحظ تناقص التعداد من 15.4 مليون نطفة في خصية الشاهد إلى قرابة الثلثين (9.6 مليون نطفة) بعد مرور 30 يوماً من الحقن التراكمي، أمّا في الجرعة (300 mg/kg) فنلاحظ أنّ هذا التناقص في تعداد النطاف قد وصل إلى أقل من النصف (6.16 مليون نطفة) بعد مرور 30 يوماً. وفي الجرعة (450 mg/kg)، نلاحظ أنّ هذا التناقص قد وصل إلى الثلث (5.08 مليون نطفة) بعد مرور 30 يوماً. وأخيراً فإن الجرعة (600 mg/kg) قد أدت إلى حالة من قلة النطاف oligospermia (0.8 مليون نطفة في الخصية). ويقدر أنّ السيميبتدين قد أدى إلى تثبيط الفاعلية التكاثرية للخلايا المكوّنة للنطاف وإلى نوع من السمية الخلوية cytotoxicity في الجرعات العالية بعد مدة من الاستخدام.

الكلمات المفتاحية: سمية السيميبتدين، العقم، الخصية، الفأر.

## The accumulative effect of increasing doses of cimetidine on sperm production in male mouse

A. Al-Abdulla and A. Omary

Department of Animal Biology, Faculty of Sciences, Damascus University, Syria.

Received 07/06/2011

Accepted 17/10/2011

### ABSTRACT

Increasing doses of cimetidine (150mg/kg, 300mg/kg, 450mg/kg, 600mg/kg) were tested on Swiss strain mouse by intramuscular injection. The accumulative effect of this drug on spermatogonia was studied within a month, and by intervals (10, 20, 30 days respectively).

The reproductive potency was evaluated by total sperm count of the testis and it's epididymis, for understanding the intrinsic relation between this drug used as a therapy for gastric ulcer, and the probable infertility occurred during the period of exposure.

The results indicate that the cimetidine, a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist (H<sub>2</sub> blocker) is a negative factor for sperm production in a dose and period related manner. In the dose (150 mg/kg), the total sperm count decreased from (15.4 × 10<sup>6</sup> sperms) in the control to about two thirds (9.6 × 10<sup>6</sup> sperms) after 30 days of the accumulative injection. But in the dose (300 mg/kg), the sperm count decrease to less than half (6.16 × 10<sup>6</sup> sperms) after the same period, whereas in the dose (450 mg/kg), it decreased to about one third (5.08 × 10<sup>6</sup> sperms). Finally, the dose (600 mg/kg) led to oligospermia (0.8 × 10<sup>6</sup> sperms instead of 15.4 × 10<sup>6</sup> sperms in the control).

It was concluded that the cimetidine inhibits the reproductive potency during spermatogenesis, and causes cytotoxicity in high doses, and after a long period of treatment.

**Keywords:** Cimetidine toxicity, Infertility, Testis, Mouse.

## المقدمة

يعدُّ السيميتيدين Cimetidine مضاداً فعّالاً لمستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub> المعدي من الخلايا المعدية الجدارية (3) وينصح باستعماله بوصفه علاجاً فعّالاً للقرحات المعدية (1،3،4). وتتخلص الاستطبابات العلاجية الرئيسة للسيميتيدين بتعزيز التئام القرحات المعدية والمعوية وتحفيزها، فضلاً عن الوقاية من وطأة القرحات (5). يعطى السيميتيدين عادة عبر الممر الوعائي الدموي في حالة الاضطرابات المعدية المعوية الحادة، أو يمكن أن يؤخذ فمويًا في حالة المشكلات المعدية المعوية المزمنة.

ويعدُّ السيميتيدين مادة سامة للجهاز التناسلي، وقد توضّح ذلك بالنقصان الواضح في أوزان الأعضاء التناسلية الملحقة (6)، كما يعدُّ السيميتيدين أيضاً مادة سامة خصيوية Testicular toxicant، وتكون الخلايا المحيطة المنقسمة في الأنابيب المنوية هدفاً لتأثير السيميتيدين (6،7)، إذ لوحظ تموت خلوي واضح وفقدان كبير في الخلايا المحيطة المنقسمة للأنابيب المنوية في خصي الجرذان المعالجة بجرعات عالية من السيميتيدين (250mg/kg ولمدة 59 يوماً) فضلاً عن ضمور واضح في هذه الخصي أثبت بواسطة الاكتشافات النسيجية الدالة إحصائياً والخاصة بزيادة عدد الأنابيب المنوية الأصغر حجماً وذات الظهارة المنشئة المنوية الأقل ارتفاعاً، مما يشير إلى التأثير الضار للسيميتيدين في التكاثر الخلوي وتشكل النطاف (6). ويتجلى الأثر الجانبي الرئيس للسيميتيدين بمقدرته على الكبح التنافسي لهرمون دي هيدروتستستيرون، وذلك يارتباطه بمستقبلاته، مما يجعل السيميتيدين مضاد مولدات ذكورة ضعيفاً في الأنسجة المتأثرة بهذا الهرمون (1). إن العواقب الناتجة عن فقدان هرمون دي هيدروتستستيرون على الخصية غير معروفة وذلك لأن الدور الذي يؤديه فيها هو حالياً قيد الدراسة، وخاصة فيما يتعلق بمقدرته على تدعيم تشكل النطاف (1). وقد أكدت مجموعة من البحوث نشرت (2،8) وجود انخفاض واضح في متوسط الأوزان المطلقة والنسبية لخصي الجرذان المعالجة بجرعة 200 mg/Kg من السيميتيدين. وقد أدت هذه الملاحظات إلى اقتراح مفاده أن السيميتيدين يعمل بشكل مباشر أو غير مباشر كمضاد للدوبامين a dopamin antagonist وذلك في مواقع المستقبلات الدوبامينية المتوضعة في الفص النخامي الأمامي مسبباً فرط برولاكتين الدم hyperprolactinaemia (9) الذي عرف مؤخراً بأنه يؤدي إلى تثبيط المنشطات المنسلية gonadotrophins في ذكور الجرذ (10) والذي ترافق بقصور في الغدد التناسلية hypogonadism بشكل عام وضمور الخصي وانحلالها خاصة.

هدَفَ هذا البحث إلى دراسة الأثر التراكمي لجرعات متزايدة من السيميتيدين في المنسلات النطفية spermatogonia (أمهات النطاف) التي تعدُّ كخاليا جذعية

stem cells، بتقصي نتاج هذه الخلايا وهو النطاف من خلال تعدادها في الخصي وبربخها؛ وذلك بهدف فهم العلاقة الصمميّة بين استخدام عقار السيميبتدين كعلاج من قبل أشخاص يعانون من قرحة معدية، واحتمال إصابتهم بالعقم خلال مدة العلاج.

## مواد البحث وطرائقه

### (1) حيوانات التجربة:

استخدم في الدراسة 75 فأراً ذكراً بالغاً من السلالة السويسرية swiss strain متوسط أعمارها 20 أسبوعاً، ومتوسط أوزانها 30 غراماً، وزعت على خمس مجموعات: مجموعة شاهدة (15 فأراً) وأربع مجموعات تجريبية في كل منها 15 فأراً، وضعت في أقفاص نظيفة مجهزة بماء وعلف خاص (خليطة مديريّة الأعلاف التابعة لوزارة الزراعة)، مع تأمين الشروط الفضلى من حرارة وتهوية ونظافة، وروقت الفئران يومياً طيلة مدة التجربة.

### (2) جرعات السيميبتدين Cimetidine:

استخدم عقار السيميبتدين وهو من صنع شركة ابن حيّان للصناعات الدوائية، متوفر تحت الاسم التجاري هيستال بشكل أمبولات يحتوي كل منها 2ml (200mg) من هذا العقار، مدّدت إلى 20ml بمصل ملحي (0.9% NaCl) بحيث يحتوي كل 1ml من المحلول الممدّد على 10mg من السيميبتدين. جرّبت في هذا البحث جرعات متزايدة من السيميبتدين على حيوانات التجربة بدءاً من الجرعات المحتملة وانتهاءً بالجرعات التي أدت إلى سميّة خلوية وموت الفئران.

### (3) إجراء التجربة:

وزعت حيوانات التجربة للمجموعات الشاهدة والمجموعات الأربعة التجريبية على 10 أقفاص وضع في كل منها 7 أو 8 حيوانات. حقن كل فأر من كل مجموعة تجريبية عضلياً (في عضليّتي الفخذ) بجرعات متزايدة من السيميبتدين وبتراكيز (600mg, 450mg, 300mg, 150mg) لكل واحد كيلو غرام من وزن حيوان التجربة يومياً (5 مرات في الأسبوع)، مدة ثلاثين يوماً متتالية. أمّا المجموعة الشاهدة فقد حقنت عضلياً بالمصل الملحي فقط وبالطريقة نفسها. تركت مجموعات الحيوانات مدة 30 يوماً، وروقت يومياً لتسجيل الوفيات التي لم تحصل إلا في المجموعة التجريبية الأخيرة (600mg/Kg)، ودرست تباعاً على 3 مراحل (10، 20، 30 يوماً على التوالي)، بحيث كان تؤخذ 5 حيوانات من كل مجموعة في كل مرحلة لدراسة الأثر التراكمي للسيميبتدين في تعداد النطاف في كامل الخصية وبربخها.

ضحيت الحيوانات في المراحل التجريبية المختلفة بقطع النخاع الشوكي بالضغط على منطقة الرقبة.

ولعزل النطاف من الخصية وبربخها، نزع الغلاف الأبيض (tunica albuginea) للخصية، وقطعت مع البربخ إلى قطع صغيرة، ووضع الناتج في بيشر يضاف إليه محلول كلور الصوديوم (0.9% NaCl) حتى حجم 20ml، وجونس homogenized باستخدام مجانس homogenizer خاص (K-RW 10R) مدة دقيقة واحدة وبسرعة دوران عظمى (10 دورات في الثانية)، بعد تغطية البيشر بورق السلوفان، ليتم الحصول على خليط متجانس homogenous بحيث تتوزع النطاف في الجناسة homogenate على نحو متساوٍ (11).

يتم التعداد مباشرة تحت المجهر الضوئي وبالتكبير المناسب، لقطرة من الجناسة بعد تحريكها جيداً، وباستخدام تقانة التعداد الدموية التقليديّة conventional hemocytometer technique، وقدّر كامل عدد النطاف في خصية كاملة مع بربخها بتقدير عدد النطاف في (1mm<sup>3</sup>) من صفيحة التعداد، ومن ثمّ حُسب عدد النطاف في حجم (20 ml) من الجناسة الكاملة للخصية وبربخها.

أجري التعداد لثلاث عينات من الجناسة، وفي أربع ساحات مجهرية من صفيحة التعداد لكل عينة، وحسبت المتوسطات.

غالباً ما كانت النطاف تظهر كاملة دون نقص، وفي حالات نادرة كانت رؤوسها تُرى فقط مفصولة عن أذيالها، ولذلك عدت النطاف الكاملة والرؤوس المنفصلة على حد سواء وأغفلت الذبول في حال وجودها.

## النتائج

عدت النطاف لخصية كاملة مع بربخها لكل حيوان من حيوانات التجربة في الجرعات والمراحل الزمنية المختلفة، ويوضح لنا الجدول الآتي (الجدول 1) هذه النتائج بالتفصيل، إذ تشير الأرقام إلى متوسطات أعداد النطاف بالملايين، وانحرافاتها المعيارية، لخصى 5 حيوانات في كل جرعة ومرحلة زمنية مقارنة بالشاهد (باستثناء الجرعة 600mg/Kg حيث درس 3 فئران في كل من المرحلتين 10 و20 يوماً، وفأر واحد فقط في المرحلة 30 يوماً بسبب النفوق الكبير للفئران في هذه الجرعة تبعاً لمراحلها المختلفة).

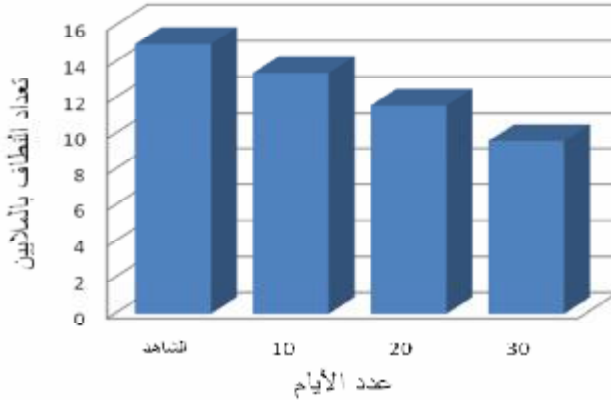
الجدول (1) يوضح متوسط تعداد النطاف في الخصية الواحدة وبربخها بالملايين في الجرعات المختلفة المحقونة بالسيميبيدين (150mg, 300mg, 450mg, 600mg لكل 1 كغ من وزن الحيوان) وفي مراحل التجربة الثلاث (10، 20، 30 يوماً) لخمسة حيوانات ما عدا الجرعة 600mg/kg، حيث درس 3 فئران في كل من المرحلتين 10 و 20 يوماً، وفأر واحد في المرحلة 30 يوماً.

| المجموعة | بعد 10 أيام                       | بعد 20 يوماً                     | بعد 30 يوماً                     |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| الشاهد   | نطفة $10^6 \times 14.8 \pm 1.12$  | نطفة $10^6 \times 15.2 \pm 1.42$ | نطفة $10^6 \times 16.1 \pm 1.32$ |
| 150mg/kg | نطفة $10^6 \times 13.4 \pm 0.83$  | نطفة $10^6 \times 11.6 \pm 1.02$ | نطفة $10^6 \times 9.6 \pm 1.4$   |
| 300mg/kg | نطفة $10^6 \times 11.28 \pm 1.03$ | نطفة $10^6 \times 8.36 \pm 0.84$ | نطفة $10^6 \times 6.16 \pm 1.02$ |
| 450mg/kg | نطفة $10^6 \times 8.2 \pm 1.05$   | نطفة $10^6 \times 5.08 \pm 0.48$ | نطفة $10^6 \times 2.2 \pm 0.32$  |
| 600mg/kg | نطفة $10^6 \times 3.6 \pm 0.95$   | نطفة $10^6 \times 1.72 \pm 0.48$ | نطفة $10^6 \times 0.8 \pm ?$     |

وكان متوسط تعداد النطاف في الـ 15 فأراً الشاهد للمراحل كلها هو:  $10^6 \times 15.4 \pm 0.67$  نطفة، كما حسبت الانحرافات المعيارية لكل نقطة كما هو موضح في الجدول (1).

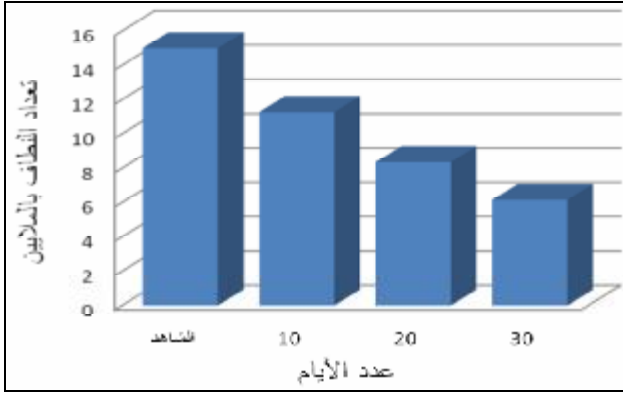
يتضح لنا من البيانات الواردة في الجدول السابق وجود تناقص واضح في تعداد النطاف بزيادة جرعة السيميبيدين (من 150mg/kg إلى 600mg/kg) من جهة، وبازدياد المدة الزمنية (من 10 أيام إلى 30 يوماً) من جهة أخرى، مما يشير إلى الأثر التراكمي السيئ للسيميبيدين في تعداد النطاف بمرور الزمن.

ففي الجرعة (150mg/kg) نلاحظ تناقص التعداد من 15.4 مليون نطفة (متوسط تعداد النطاف لكل الفئران الشاهدة: 15 فأراً) إلى قرابة الثلثين في المرحلة الأخيرة (9.6 مليون نطفة) كما هو موضح بالشكل (1)، وقد وضعت نتائج التعداد بدلالة المراحل الزمنية المختلفة مقارنة بالشاهد.



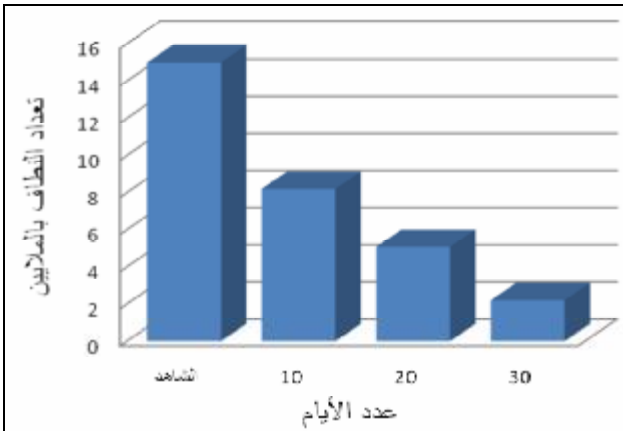
الشكل (1) تأثير الحقن التراكمي للسيميبيدين بجرعة 150mg/kg في متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر وبربخها مقدراً بالملايين في المراحل الزمنية المختلفة (10، 20، 30 يوماً على التوالي) مقارنة بالشاهد.

أما في الجرعة 300mg/kg فنلاحظ أنّ هذا التناقص في تعداد النطاف قد وصل إلى أقل من النصف (6.16 مليون نطفة)، بعد مرور ثلاثين يوماً من الحقن التراكمي لهذه الجرعة، كما هو موضح في الشكل (2).



الشكل (2) تأثير الحقن التراكمي للسيميتيدين بجرعة 300mg/kg في متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر وبربخها مقدراً بالملايين في المراحل الزمنية المختلفة (10، 20، 30 يوماً على التوالي) مقارنة بالشاهد.

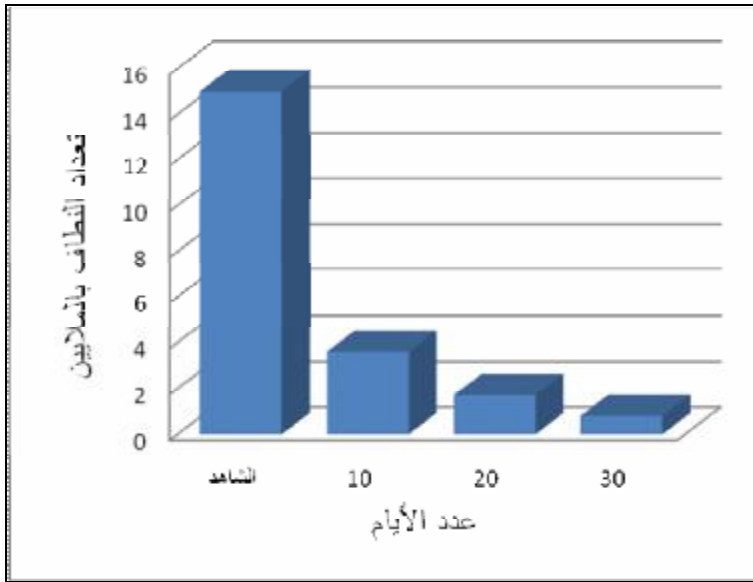
وفي الجرعة 450mg/kg، نلاحظ أنّ هذا التناقص في تعداد النطاف قد وصل إلى الثلث بعدد مرور 20 يوماً من الحقن التراكمي لهذه الجرعة (5.08 مليون نطفة) كما هو موضح في الشكل (3).



الشكل (3) تأثير الحقن التراكمي للسيميتيدين بجرعة 450mg/kg في متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر وبربخها مقدراً بالملايين في المراحل الزمنية المختلفة (10، 20، 30 يوماً على التوالي) مقارنة بالشاهد.

وأخيراً بالنسبة إلى الجرعة (600mg/kg)، فقد حصل نفوق كبير للفئران خلال المراحل الزمنية المختلفة، فبعد مرور 10 أيام من الحقن التراكمي نفق فأران، وكان متوسط تعداد النطاف في الخصية لثلاثة فئران هو (3.6 مليون نطفة)، ثم نفقت 3 فئران أخرى بعد مرور 20 يوماً، وكان متوسط تعداد النطاف في الخصية لثلاثة فئران أخرى هو (1.72 مليون نطفة)، كما نفقت 3 فئران أخرى بعد مرور 30 يوماً، وكان متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر الوحيد المتبقي هو (0.8 مليون نطفة).

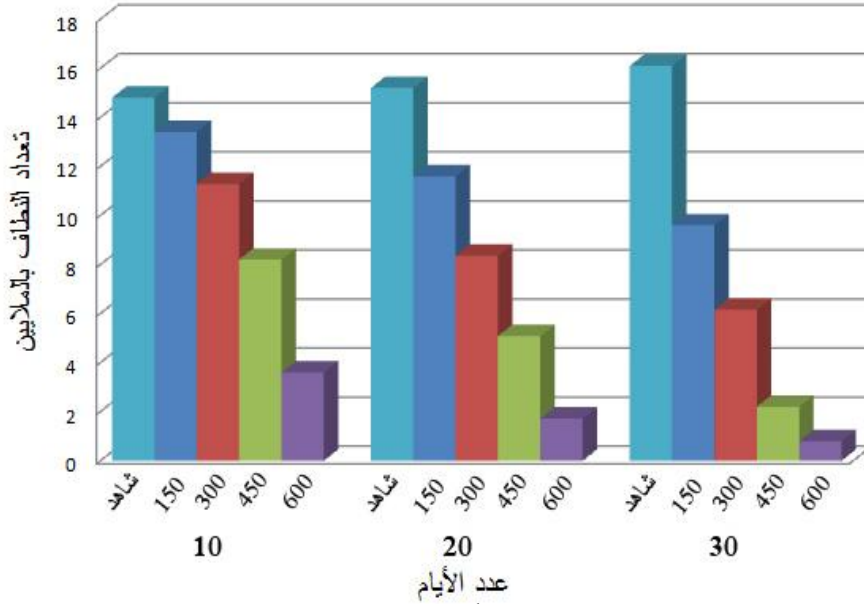
ويشير النفوق التدريجي للفئران عند الحقن التراكمي لهذه الجرعة في أثناء المراحل الزمنية المختلفة إلى الأثر السمي الكبير لهذه الجرعة المرتفعة من السيميبيدين في الحيوان بشكل عام وفي الخصية خاصة، نظراً إلى التناقص الكبير في تعداد النطاف في المرحلة الأخيرة الذي لم يتعدّ المليون الواحد مقارنة بالشاهد، كما هو موضّح في الشكل (4).



الشكل (4) تأثير الحقن التراكمي للسيميبيدين بجرعة 600mg/kg في متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر وبربخها مقدراً بالملايين في المراحل الزمنية المختلفة (10، 20، 30 يوماً على التوالي) مقارنة بالشاهد.

ويمكن أن نمثّل بيانياً النتائج التي حصلنا عليها لتعداد النطاف في الجرعات المستخدمة والمتزايدة تدريجياً من السيميبيدين خلال المراحل الزمنية الثلاث المأخوذة في الشكل (5).





الشكل (5) تأثير الجرعات المتزايدة تدريجياً من السيميبيدين في متوسط تعداد النطاف في خصية الفأر وبربخها في كل مرحلة زمنية من مراحل الدراسة مقارنة بالشاهد الخاص بهذه المرحلة.

### المناقشة

تشير النتائج التي حصلنا عليها في هذه الدراسة إلى وجود تناقص واضح وتدرجي في تعداد النطاف إثر الحقن التراكمي بجرعات متزايدة من السيميبيدين وازدياد المدد الزمنية التي تمت فيها الدراسة. وبينما تناقص هذا التعداد إلى الثلثين في المرحلة الأخيرة (30 يوماً) لدى الحقن التراكمي للجرعة (150mg/kg)، انخفض هذا التعداد إلى أقل من النصف في الجرعة (300mg/kg) في المرحلة نفسها. في الوقت الذي وصل فيه هذا الانخفاض في الجرعة (450mg/kg) إلى الثلث وإلى السبع بعد مرور (20 و 30 يوماً) على التوالي). أما بالنسبة إلى الجرعة (600mg/kg) فقد انخفض هذا التعداد إلى 1.72 مليون نطفة وإلى 0.8 مليون نطفة بعد مرور (20 و 30 يوماً على التوالي)، مع الإشارة إلى نفوق قسم كبير من الحيوانات في هذه الجرعة خلال مراحل التجربة.

وقد توافقت نتائج دراستنا هذه مع دراسة سابقة (12) عُولجَ فيها 12 رجلاً مصاباً بقرحة اثني عشرية بجرعة فموية من السيميبيدين مقدارها 1200mg يومياً مدة 9 أسابيع، وقد تبين أن متوسط تعداد النطاف لديهم في أثناء العلاج هو (94 مليون نطفة) ± 20/ml.

وهذا لا يختلف بدلالة إحصائية عن التعداد قبل البدء بالعلاج ( $102 \pm 29$  مليون نطفة)، ولكن أخفض بدلالة إحصائية من متوسط التعداد بعد التوقف عن العلاج ( $119 \pm 28$  مليون نطفة). ولا يعزى هذا الانخفاض في تعداد النطاف، كما يرى هؤلاء الباحثون، إلى عدم كفاية مولدات الذكورة (الأندروجينات)، لأن مستوى التستسترون قد ارتفع ارتفاعاً واضحاً عند المعالجين بالسيميبيدين، وإنما إلى التأثير المباشر لهذا الأخير في الخصى. كما توافقت نتائج دراستنا هذه مع دراسة (13) عن تأثير السيميبيدين والرانتيدين في تشكل السلالة المنوية spermatogenesis في جردان بالغة من النوع ألبينو Albino بجرعة  $5.7 \text{mg/kg}$  للسيميبيدين و  $2.12 \text{mg/kg}$  للرانتيدين مرتين يومياً مدة خمسة أسابيع. أظهرت النتائج أن السيميبيدين قد سبب انخفاضاً واضحاً في عدد الخلايا المنوية spermatocytes وفي العدد الكلي للخلايا المنشئة germ cells في الأنابيب المنوية. ويشير Franca L.R (6) إلى أن التناقص في تعداد النطاف في أثناء المعالجة بالسيميبيدين إنما ينتج من التأثير السام لهذا العقار في الخلايا المنقسمة المحيطة بالأنابيب المنوية، وقد أظهرت الدراسة أن خصى الجرذان المعالجة بالجرعات العالية من السيميبيدين ( $250 \text{mg/kg}$ ) مدة 59 يوماً قد أظهرت وجود أنابيب منوية مجردة من الخلايا المنشئة، كما لوحظ أيضاً تموت خلوي في الخلايا المنقسمة المحيطة بالأنابيب المنوية مؤدياً إلى تشكل غير طبيعي للنطاف، ومن ثم إلى انخفاض في تعداد النطاف.

وقد أشارت دراسة حديثة (2) إلى أن خصى الجرذان المعالجة بجرعة من السيميبيدين مقدارها ( $200 \text{mg/kg}$ ) مدة أسبوعين قد أظهرت بعض الأنابيب المنوية الطبيعية، أما بعضها الآخر فقد ظهر مكسوراً فقط بخلايا سيرتولي، وغاب منها كل المنسلات النطفية spermatogonia والخلايا النطفية الأولية primary spermatocytes والمنويات spermatides والنطاف spermatozoa، مما يشير إلى ضمور كلي لهذه الأنابيب المنوية، مع فرط تنسج hyperplasia في خلايا سيرتولي وخلايا ليديغ.

ونظراً إلى أن عقار السيميبيدين يثبط إفراز HCl (3) والعامل الباطني المعدي gastric intrinsic factor (GIF) (وهو غليكو بروتين) من الخلايا الجدارية في المعدة (3)، وإلى أن هذا العامل الأخير ضروري لامتصاص الفيتامين B12 (14، 3) (المركب كوبالامين Cobalamine) فإن عوزاً يحصل في هذا الفيتامين، وخاصة أنه لا يمكن تصنيعه داخل الجسم (3). ومن المعروف أن الفيتامين B12 يتدخل في عملية قلب 5-methyl tetrahydrofolate (5-methyl THFA) (وهو الشكل السائد لحمض بارا أمينو بنزويك الذي يرتبط بحلقة بيريدين pyridine لتشكيل حمض الفوليك B9 folic acid) إلى (THFA)، وذلك بنقل مجموعة الميثيل من الأول في الخلية لإشراكها في تفاعلات المثيلة Methylation بوجود الأنزيم methylenetetrahydrofolat reductase (MTHFR) (15). ونعلم أن (THFA) يشترك في العديد من التفاعلات الأنزيمية، ويؤدي دوراً

مفتاحياً في نقل وحدات وحيدة الكربون مثل ميثيل، ميثيلين، فورميل إلى ركائز أساسية ذات علاقة بتركيب الـDNA والـRNA والبروتينات، وغيرها (16). كما تبين أيضاً أن الخلل في نقل مجموعة الميثيل نتيجة العوز بالفيتامين B12 يؤدي إلى اندساس أساس اليوراسيل Uracil بدلاً من الثايمين Thymine في الـDNA الخلايا التي تقوم بتركيب الـDNA (الخلايا المتكاثرة) أو بترميمه (الخلايا المتميزة الوظيفية) (16)، الأمر الذي يؤدي إلى حصول أديتات في شريطي جزيء الـDNA تؤدي في الحالات الحادة إلى تكسرات أحادية أو ثنائية الشريط فيه، ومن ثم تكسر الصبغيات. وتؤثر هذه الأديتات الحاصلة للـDNA، ومن ثم للصبغيات بالتأكد في عملية الانقسام الخلوي، إذ ينخفض معدل الانقسام الخلوي وتحصل أديتات خلوية وراثية في الخلايا المنشئة للفأر، ومن ثم يتناقص عدد النطاف.

كما تبين أيضاً أن العوز بالفيتامين B12 يترافق بارتفاع معدل حمض الهوموسيستئين homocysteine في البلازما الدموية (16،17) حيث يقوم الأنزيم MTHFR بتدخل الفيتامين B12 بنقل مجموعة الميثيل إلى جزيء الهوموسيستئين ليتكون الحمض الأميني ميثيونين L-methionine، ويقوم هذا الأخير بدوره بنقل مجموعة الميثيل هذه إلى مركبات وسيطة أخرى من أجل تصنيع مركبات حيوية متنوعة. ويعوز الفيتامين B12 يقل مصدر الميثيل، ويتراكم الهوموسيستئين. وهكذا يمكن تفسير النتائج التي حصلنا عليها في تجربتنا هذه بحدوث ارتفاع تدريجي لحمض الهوموسيستئين في فئران التجربة أدى إلى ازدياد في السمية الخلوية المعممة على جميع أعضاء الحيوانات وأجهزتها حتى عتبة تحمل تلاها موت الحيوانات في الجرعات العالية للسيميبيدين (600mg/kg). كما أن هذا الارتفاع لحمض الهوموسيستئين قد أدى بازدياد الجرعة إلى شذوذات جزيئية في الـDNA والصبغيات تبدت بانخفاض في معدلات الانقسامات الخلوية المرافقة لعملية تكوين النطاف، ومن ثم انخفاض عدد النطاف.

### الاستنتاجات

تلقت هذه التجربة الانتباه إلى نقاط عدة رئيسة يمكن تلخيصها بما يأتي:

1. يخفض الاستخدام التراكمي لعقار السيميبيدين بصورة واضحة ويؤثر في الخصوبة.
2. ضرورة مراقبة العقاقير والمواد الدوائية، وإجراء دراسات كافية على آثارها الجانبية. وضرورة ترشيد استخدام عقار السيميبيدين على المرضى المختلفين.

## REFERENCES

1. Gill M, sareen M, snyal s (1991). Effect of H<sub>2</sub>-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male mice. *India J. Exp. Biol.* 29:900-906.
2. Qamar H, Minhas LA, Hamid s, Gul A. (2009). Influence of Cimetidine and bromocriptine on weight of rats and its relation with fertility.
3. Sukkar. M. Y., Elmunshd. H. A., Ardawl. M. SM. (2000). *Comicse Human Physiology*.
4. Qamar H, Khan My. (2005). Study of the effects of cimetidine upon rat testis. *Pak Armed Forces Med. J.* 55(2):106-10.
5. Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH (2003). A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 37:631-635.
6. França LR, Leal MC, Sasso-Cerri E, Vasconcelos A, Debeljuk L, Russel LD, Cimetidine (2000). (Tagamet) is a reproductive toxicant in male rats effecting peritubular cells. *Biol. Reprod.* 63:1403-1412.
7. Sasso-Ceri E, Cerri PS. (2008). Morphological evidences indicate that the interference of cimetidine on the peritubular components is responsible for detachment and apoptosis of sertoli cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 9: 6-18.
8. Sasso-Cerri E, Giovanoni M, Hayashi H, Miraglia SM. (2001). Morphological alterations and intratubular lipid inclusions as indicative of spermatogenic damage in cimetidine-treated rats. *Arch. Androl.* 46L5-13.
9. Knigge UP Bull (1987). Histaminergic regulation of prolactin secretion. *Dan. Med. Bull.* 1990; 37: 109-124.
10. Watanobe H, Takebe K. (1989). Cimetidine-induced prolactin release in rats. The effect of sex and gonadal steroids. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 114:178-184.
11. Johson, F. E., Farr, S. A., Mawad, M., Woo, Y. C. (1994). Testicular cytotoxicity of intravenous Methotrexate in Rats. *J. Surg. Oncol. Mar.*, 55(3): 175-178.
12. Wang. C, LAI C.L, Lam K.C, and Yeung K. K. (1982). Effect of cimetidine on gonadal function in man. *Br. J. elin. Pharmar.* (1982), 13:791-794.
13. Rana Tariq Mahmud: Effect of cimetidine, Ranitidine and Tiotidine on spermatogenesis in albino rats. *Professional Med J Apr – Jun 1996;3(2):133-6.*
14. Marjorie A. Miller, Anna B. Drakontides, Lutiec. Leavell. (1977). *Anatomy and Physiology 17<sup>th</sup> edition.*
15. Lindenbaum, J., Allen, R. H. *Clinical Spectrum and Diagnosis of folate Deficiency in: Bailey, L. B., ed. (1995L). Folate in health and disease. New York, NY: Marcel Dekker, inc, 43-73.*
16. Herbert, V. (1967). Biochemical and hematological lesions in Folic acid deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 20: 562-569,
17. Molloy, A. M. (2002). Folate bioavailability and health. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* Jan, 72 (1):46-52.